

**Das Verhalten des Wasser- und Elektrolyt-
haushaltes beim Menschen unter der Wirkung
des Diuretikums 2-Iminopentthiazolidin**

von

Adolf Kern

aus Berlin

1961

Erlangen - Nürnberg

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

DAS VERHALTEN DES WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALTES
BEIM MENSCHEN UNTER DER WIRKUNG DES DIURETIKUMS
2-IMINOPENTHAZOLIDIN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

ADOLF KERN

aus Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. G. Hegemann
Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 12. 1961

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	Seite	1
Methodik.....	Seite	3
Ergebnisse.....	Seite	5
Diskussion.....	Seite	7
Zusammenfassung.....	Seite	8
Literaturverzeichnis.....	Seite	10
Lebenslauf.....	Seite	11



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548816_0187

Einleitung

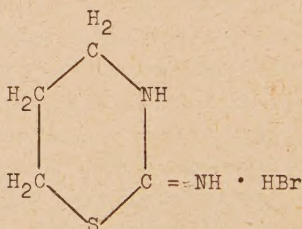
Bei der Behandlung von Kranken mit erhöhtem Blutdruck und Kranken mit Ödemen haben in den letzten Jahren eine ganze Reihe neuer Diuretika weite Verbreitung gefunden (2,4,5,9,11,12,13,14,15,16,17,18). Jedes wirksame Diuretikum führt - wie heute allgemein anerkannt wird - neben der Wasserausscheidung zur Elimination von Elektrolyten im Urin. Die größte Bedeutung kommt dabei dem Natriumion zu. Die Konstanthaltung des osmotischen Druckes innerhalb der Körperflüssigkeiten ist nämlich eines der wichtigsten Prinzipien für die Regulation des Wasser- und Salzhaushaltes. Änderungen der osmotischen Konzentration werden bei allen physiologischen und pathologischen Zuständen in kurzer Zeit ausgeglichen.

Ödeme können nur beseitigt werden, wenn Wasser und Salze annähernd isoton zur Ausscheidung gelangen. Da bei den Chlorothiazidverbindungen besonders große Elektrolytmengen im Harn nachzuweisen sind, hat man diese Stoffe als Saluretika bezeichnet und anderen diuretisch wirksamen Verbindungen wie den Carboanhydrasemhemmern und den Quecksilberdiureticis gegenübergestellt. Wie die therapeutischen Erfahrungen gezeigt haben, sprechen manche Kranke auf das eine oder andere der verfügbaren Diuretika nicht an, während andere Verbindungen stark wirksam sind. Vielfach ist auch die alternierende Verabreichung erfolgreicher, wie zum Beispiel bei wechselnder Applikation von Azetazolamid und Quecksilberverbindungen. Manchmal kommt es auch nach wiederholter Verabreichung zu einer Therapieresistenz gegen eines der diuretischen Mittel, während ein anderer Stoff wieder zur Ödemausscheidung führt. Das große therapeutische Interesse an neuen Diureticis erklärt sich aber auch aus den verschiedenen unerwünschten Nebenwirkungen der einzelnen Stoffe. So sind besonders bei intravenöser An-

wendung von Quecksilberverbindungen toxische Wirkungen auf die Erregungsbildung und die Erregungsausbreitung der Herzmuskulatur bekannt geworden, während nach Einführung des Formoguanidins Schädigungen des hämatopoetischen Systems beobachtet wurden. Bei verschiedenen neueren Diureticis macht sich manchmal die relativ große Kaliumausscheidung (Azetazolamid, Chlorothiazid u.a.) störend bemerkbar.

Die Suche nach weiteren diuretischen Verbindungen, die eine optimale Wasser- und Natriumausscheidung herbeiführen und möglichst keine Nebenwirkungen zeigen, ist daher auch heute noch sinnvoll.

Von den Nordmark-Werken G.m.b.H. wurde uns die Verbindung 2-Iminopenthiazolidin-Hydrobromid zur Verfügung gestellt.



Dieser Stoff erwies sich bei ausgedehnten tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten und Hunden in den Laboratorien der Nordmark-Werke als stark diuretisch wirksam. Die mittlere letale Dosis LD_{50} der Maus betrug $417 \pm 13,5$ mg/kg. Bei toxischen Dosen kamen die Tiere nach starker Unruhe durch Atemlähmung ad exitum. Bei Verabreichung von 25 mg/kg über 14 Tage an Ratten wurde histologisch eine geringgradige bis deutliche trübe Schwellung vorwiegend der proximalen Tubulusepithelien und bei einem Tier herdförmig erweiterte Tubuli mit teilweise atrophischen Epithelien (Anatomisches Institut der Universität Hamburg, Prof. Staubesand) gefunden.

Da über die Wirksamkeit bei Verabreichung an Menschen bisher keine Beobachtungen vorlagen, untersuchten wir das Verhalten des Wasser- und Elektrolythaushaltes von 20 Personen nach peroraler Verabreichung von 2-Iminopentthiazolidin-Hydrobromid.

M e t h o d i k

Um die allgemeine Verträglichkeit zu beurteilen und die Veränderungen des Blutbildes und des Harnstatus zu erfassen, verabreichten wir das zu erprobende Mittel zunächst 5 Patienten im Zustande der Rekonvaleszenz. Diese Versuchspersonen erhielten eine freie Kost mit einem Kochsalzgehalt von 5-8 g täglich und konstante tägliche Flüssigkeitsmengen (der Wassergehalt der festen Nahrung blieb unberücksichtigt). Die Tagesharnausscheidung wurde gemessen. Bei weiteren 5 Versuchspersonen wurden vor und nach Verabreichung von je 150-200 mg an drei aufeinander folgenden Tagen die Natrium-, Kalium- und Chloridkonzentrationen des Plasmas bestimmt, der pH-Wert vom Kapillarblut festgestellt und die Wasserein- und Ausfuhr gemessen. Den Natrium- und Kaliumgehalt des Plasmas bestimmten wir mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" (7) bei einer Verdünnung von 1:20 für Kalium und 1:200 für Natrium. Der Chloridnachweis erfolgte mercurimetrisch durch Titration mit 0,01 n-Hg(NO₃)₂ und Diphenylkarbazon als Indikator (8) bei einer Plasma verdünnung von 1:20. Der pH-Wert des Blutes wurde mit einer Kapillar-Glaselektrode (1) gemessen.

An 10 weiteren Versuchspersonen wurden außerdem die Natrium- und Kaliumbilanzen untersucht, gleichzeitig bestimmten wir die Ammoniumausscheidung im Harn, das Harn-pH und die titrierbare Säure sowie die Harntagesmenge.

Die Versuchspersonen erhielten eine Diät mit konstantem Natrium- und Kaliumgehalt. Dazu wurden die Mengen der einzelnen Mahlzeiten analysiert. Die einzelnen Nahrungsmittel stammten für die Analysen und für die verabreichten Diäten von derselben Lieferung. Den auf ihren Natrium- und Kaliumgehalt untersuchten Nahrungsmengen wurde soviel NaCl und KCl zugesetzt, daß eine konstante Tagesmenge von 80 - 150 mval Natrium und von 50-100 mval Kalium erreicht wurde. Dem verschiedenen Nahrungsbedürfnis der einzelnen Probanden entsprechend erhielten diese ein Vielfaches der analysierten Nahrungsmenge. Die Flüssigkeitszufuhr in Form von Leitungswasser, Mineralwasser (Na- und K-Konzentration um 1 mval) sowie Kliniktee und -kaffee war in beliebiger Menge gestattet.

Für die Nahrungsanalyse wurden 3-8 g der homogenisierten Diät in 50-ml-Veraschungskolben eingewogen, mit 3 ml rauchender HNO_3 versetzt und nach 8-12 Stunden Inkubationsdauer bei Raumtemperatur kurz bis zum Sieden erhitzt. Die Frühstück- und Nachmittagsportionen, das Mittag- und Abendessen für jeden Tag wurden jeweils getrennt untersucht. Es wurden stets Doppelbestimmungen durchgeführt. Der Inhalt der erhitzten Veraschungskolben wurde quantitativ in 100 ml -Meßkölbchen überführt und mit aqua dest. bis zur Marke aufgefüllt. Dann wurde der verdünnte Veraschungsrückstand durch Faltenfilter in Reagenzgläser filtriert, wobei die ersten 20 ml verworfen wurden. Das Filtrat wurde nochmals mit aqua dest. zehnfach verdünnt. Diese Endverdünnung wurde dann zur Kalium- und Natriumbestimmung mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" (7) verwendet. Der Harn der Versuchspersonen wurde in Gläsern bzw. PVC-Gefäßen, die sorgfältig mit aqua dest. gespült waren, gesammelt und die Tagesmenge gemessen. Aus diesen mit etwas Toluol oder Thymol versetzten Harnmengen wurden Natrium, Kalium, Chlorid, NH_4 , pH

und T.S. (titrierbare Säure) bestimmt. Die Natrium- und Kaliumanalyse erfolgte mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" (7) aus dem 200-fach verdünnten Harn. Die Chloride wurden mercurimetrisch durch Titration mit 0,01 n-Hg(NO₃)₂ und Diphenylkarbazon als Indikator bestimmt (8), NH₄ nach der Mikrodiffusionsmethode von Conway (als Vorlage 1%ige Borsäure, Rücktitration mit n/2 HCl) (3). Das pH wurde durch Messung mit einer Kölbehenglaselektrode und die T.S. durch Titration von je 10 ml Harn mit 0,1 n-NaOH bis pH 7,4 (Glaselektrode) nachgewiesen.

Um die Änderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes statistisch zu erfassen, wurden die Mittelwerte der Vorbeobachtungstage mit den Werten der Tage, an denen der zu untersuchende Stoff verabreicht wurde, verglichen. Die Prüfung erfolgte durch Vergleich mit der t-Verteilung. Es wurden die Formeln

$$s^2 = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \left[S (x' - \bar{x}')^2 + S (x'' - \bar{x}'')^2 \right]$$

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s} \sqrt{\frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2}}$$

angewandt (10). Die Werte für die t-Verteilung wurden den wissenschaftlichen Tabellen "Geigy" (6) entnommen.

Ergebnisse

Nachstehend sind die Ergebnisse der Untersuchungen tabellarisch wiedergegeben.

In den Tabellen 1 - 5 sind die Beobachtungen an 5 Patienten aufgeführt, bei denen unter konstanter Flüssigkeitszufuhr die Tagesgarmengen gemessen und die Bilanz eingetragen wurde. Die Blutbild- und Harnsedimentbefunde sowie Angaben über die Verträglichkeit des

Präparates werden vermerkt.

In den Tabellen 6-10 werden die Ergebnisse der Untersuchungen an 5 weiteren Patienten mitgeteilt. Hierbei handelt es sich um Messungen der Natrium-, Kalium- und Chloridkonzentration des Plasmas, sowie pH-Werte im Kapillarblut vor und nach der Verabreichung des Stoffes an drei aufeinander folgenden Tagen.

Die Tabellen 11-20 geben Aufschluß über die Beobachtungen an 10 Probanden, bei denen die Kalium- und Natriumbilanzen ermittelt wurden. Ferner sind die Tagesmengen, die Ausscheidung an Chlorid, NH_4 und T.S. sowie die pH-Werte angegeben. In jedem Falle wurden die Durchschnittswerte der Wasser-, Natrium-, Kalium- und Chloridausscheidung aus den Vorbeobachtungstagen mit den Werten der Tage, an denen das Mittel verabreicht wurde, nach der t-Verteilung verglichen.

Tabelle 1

Name: L.A. o Alter: 42 J. Diagnose: Erythema nod.

Dosis	Wasserbilanz (ml./die)	Harnbefund	Nebenerschng.	Statistische Abschätzung
o	+ 200	Eiweiß: neg. Sed.: ver. Epith. Leukoc. und hyal. Zylinder		
o	+ 400			
50 mg	- 200		keine	bei 50mg t= 2,859 P= 0,05: t= 4,303
o	+ 150			
o	- 150	Eiweiß: opal Sed.: ver. Erythr. Leukoc. und Epith., mass. Bakt.	keine	bei 100 mg t= 0,858 P= 0,05: t= 4,303
100 mg	+ 150			
o	o			
o	+ 600			
150 mg	+ 100	Eiweiß: neg. Sed.: g. ver. Erythr. und Leukoc., Bakt.	keine	bei 150 mg t= 1,142 P= 0,05: t= 4,303
o	+ 400			
o	+ 350			

Blutbild: vor und nach Gabe des Diuretikums unauffällig

Tabelle 2

Name: V. A. o Alter: 33 J. Diagnose: Zustand n. Poliom.

Dosis	Wasserbilanz (ml/die)	Harnbefund	Nebenerscheinung.	Statistische Abschätzung
0	+ 400			
0	+ 200			
50mg	+ 300	Eiweiß: neg. Sed.: g. ver. Leukoc. und Platteneep.	keine	bei 50 mg t= 0 P= 0,05: t= 4,303
0	+ 400			
100mg	+ 200		keine	bei 100 mg t= 0,567 P= 0,05: t= 4,303
0	0			
0	+ 400			
150mg	+ 500	Eiweiß: neg. Sed.: g. ver. Leukoc. und Platteneep.	keine	bei 150 mg t= 1,142 P= 0,05: t= 4,303
0	+ 300			
0	+ 400			

Blutbild: vor und nach Gabe des Diuretikums unauffällig

Tabelle 3

Name: R.S. Alter: 38 J Diagnose: ess. Hypertonie

Dosis	Wasserbilanz (ml/die)	Harnbefund	Nebenerschng.	Statistische Abschätzung
0	+ 200			
0	+ 100	Eiweiß: leicht opal, Sed.: ver.		
0	+ 200	Erythr., sehr viele Leukoc.		
0	+ 300	Ca-Oxalate		
200 mg	- 250	Eiweiß: ganz leicht opal	keine	bei 200 mg t= 1,477
0	+ 200	Sed.: ver. Leukoc. massenh. Urate		P= 0,05: t= 2,776
0	0			
0	+ 300			

Blutbild: vor und nach Gabe des Diuretikums unauffällig

Tabelle 4

Name: R.K. o Alter: 53 J. Diagnose: Zustand n. Endokrits.

Dosis	Wasserbilanz (ml/die)	Harnbefund	Nebenerschng.	Statistische Abschätzung
0	+ 700			
0	+ 500	Elweiß: opal		
0	+ 600	Sed.: ver. Epith. Leukoc. und hyal. Zyl., massh. Bakt.	keine	bei 50 mg t= 1,089 P= 0,05: t= 3,182
50 mg	+ 200			
0	+ 600	Elweiß: opal		
0	+ 450	Sed.: ver. Erythr. Leukoc. und Pl.ep. massh. Bakt.	keine	bei 100 mg t= 1,089 P= 0,05: t= 3,182
100 mg	+ 200			
0	- 200			
0	- 200	Elweiß: neg. Sed.: g. ver. Erythr., Leukoc. Bakt.		
150 mg	+ 500		keine	bei 150 mg t= 0,268 P= 0,05: t= 3,182
0	+ 600			
0	+ 500			

Blutbild: vor und nach Gabe des Diuritikums übereinstimmend

Tabelle 5

Name: R.H. o Alter: 37 J. Diagnose: M. Cushing

Dosis	Wasserbilanz (ml/die)	Harnbefund	Nebenerschng.	Statistische Abschätzung
0	- 100			
0	+ 200	Eiweiß: neg. Sed.: o.B.		
0	+ 100			
100 mg	- 400		keine	bei 100 mg t= 3,494 P= 0,05: t= 3,182
0	- 600			
200 mg	- 800	Eiweiß: neg. Sed.: o.B.	keine	bei 200 mg t= 6,487 P= 0,05: t= 3,182 P= 0,01: t= 5,841
0	- 450			
0	- 100			
0	- 200			
250 mg	- 500	Eiweiß: neg. Sed.: o.B.	Übelkeit Appetitlosigkeit	bei 250 mg t= 4,238 P= 0,05: t= 3,182

Blutbild: vor und nach Gabe des Diuretikums übereinstimmend

Tabelle 6

Name: F.P. Alter: 17 J. Diagnose: Zustand n. Meningitis

Dosis	Wasserbilanz (ml/die)	Na mval/l	K mval/l	Cl mval/l	pH	Statistische Abschätzung
0	+ 460					
0	+ 100					
0	+ 40	135,0	3,97	114,4	7,41	
150 mg	+ 360					
200 mg	- 280					
200 mg	+ 200					
0	- 310	139,0	4,20	116,4	7,41	
0	+ 360					
0	- 100					

errechnetes $t = 0,63$
 $P = 0,05$: $t = 2,571$

Tabelle 7

Name: O.K. Alter: 32 J. Diagnose: Zustand n. Meningitis

Dosis	Wasserbilanz (ml/die)	Na mval/l	K mval/l	Cl mval/l	pH	Statistische Abschätzung
o	+ 360					
o	+ 90					
o	- 140	136,0	4,28	116,0	7,41	
150 mg	- 120					errechnetes t= 0,78
200 mg	+ 80					P= 0,05: t= 2,571
200 mg	+ 60					
o	- 230	141,5	4,40	117,6	7,36	
o	- 450					
o	- 260					

Bemerkungen: nach Verabreichung der zweiten 200 mg-Dosis klagte der Patient über Übelkeit.

Tabelle 8

Name: W.M. 0 Alter: 51 J. Diagnose: vegetat. Regulationsstörung

Dosis	Wasserbilanz (ml/die)	Na mval/l	K mval/l	Cl mval/l	pH	Statistische Abschätzung
0	+ 120					
0	+ 60					
0	- 30	142,0	4,08	125,6	7,42	
150 mg	- 300					errechnetes $t = 0,63$
150 mg	- 190					$P = 0,05$ $t = 2,571$
150 mg	+ 130					
0	- 620	137,0	3,99	119,6	7,43	
0	- 350					
0	- 10					

Bemerkungen: nach Gabe jeder Tagesdosis fühlte sich die Patientin müde und abgeschlagen.

Tabelle 9

Name: B.K. o Alter: 18 J Diagnose: Zustand n. ser. Meningitis

Dosis	Wasserbilanz (ml/die)	Na mval/l	K mval/l	Cl mval/l	pH	Statistische Abschätzung
0	- 160					
0	+ 90	138,0	3,88	118,0	7,43	
150 mg	- 10					errechnetes t= 1,11
100 mg	+ 100					P= 0,05: t= 2,776
100 mg	+ 630					
0	+ 40	135,5	3,89	114,8	7,45	
0	- 40					
0	- 20					

Bemerkungen: etwa eine halbe Stunde nach Verabreichung des Mittels verspürte die Patientin für mehrere Stunden Übelkeit.

Tabelle 10

Name: K.A. Alter: 40 J. Diagnose: Zustand n. Meningitis

Dosis	Wasserbilanz (ml/die)	Na mval/l	K mval/l	Cl mval/l	pH	Statistische Abschätzung
0	+ 220	138,0	4,05	123,6	7,42	
150 mg	+ 90					errechnetes $t = 0,15$
200 mg	- 360					$P = 0,05$: $t = 3,182$
200 mg	- 560					
0	+ 180	139,0	4,20	118,0	7,43	
0	- 420					
0	0					

Tabelle 11

Name:H.A. Alter: 24 J. Diagnose: Normalperson

Dosis	Harnmenge	Na Zufuhr: 150 mval/die			K-Zufuhr: 100 mval/die		
		Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die
0	1010	104,2	102,5	145,7	40,3	6,55	19,0
0	1295	158,1	83,3	188,6	41,6	6,93	15,6
0	1075	99,2	69,8	117,2	35,6	5,94	19,7
150 mg	1090	122,9	88,4	129,7	39,2	6,71	10,9
0	1185	108,0	82,2	142,6	41,5	6,23	-
0	1015	137,2	95,0	140,1	52,0	6,79	-
0	1050	161,1	99,9	201,3	45,7	6,92	-

Bemerkungen: Die Dosis von 150 mg wurde in nüchternem Zustand auf einmal eingenommen. Nach etwa einer Stunde wurde heftig erbrochen (wässriger Mageninhalt ohne sichtbare Tablettenreste). Während 24 Stunden bestand ausgeprägtes Schwächegefühl.

Statistische Abschätzung

Harnmenge	Na		K		Cl	
	t=	0,06	t=	0,225	t=	0,493
P= 0,05: t= 3,182	t=	3,182	t=	3,182	t=	3,182

Tabelle 12

Name: R.U. Alter: 24 J. Diagnose: Normalperson

Na-Zufuhr: 150 mval/die

K-Zufuhr: 100 mval/die

Dosis	Harnmenge (ml)	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die
0	1035	120,3	141,9	148,0	29,5	6,06	26,2
0	980	108,0	72,7	144,1	30,4	5,62	30,9
50 mg	945	100,1	100,5	152,1	35,4	5,60	34,5
0	910	94,7	98,3	146,5	39,6	6,01	26,4
0	1170	143,3	89,5	180,2	30,4	6,01	27,5
100 mg	1030	158,6	78,8	170,0	30,6	6,10	25,2
0	1100	154,1	76,3	168,3	19,3	6,49	16,9
0	1345	170,4	87,9	170,8	24,2	6,47	23,5
150 mg	940	122,3	92,2	152,3	21,2	6,14	25,5
0	1020	138,9	119,3	127,3	25,5	6,36	20,4

Bemerkungen: nach 150 mg wurde leichte Übelkeit und Appetitlosigkeit angegeben

Statistische Abschätzung

Harnmenge	Na	K	Cl	P	F
50 mg	t=1,296	t=1,304	t=0,105	t=1,78	P=0,05: t=4,303
100 mg	t=0,461	t=4,131	t=0,469	t=7,047	P=0,05: t=4,303
150 mg	t=1,401	t=0,753	t=0,243	t=1,838	P=0,05: t=4,303
					F=0,01: t=9,925

Tabelle 13

<u>Name: U.A.</u>		Alter: 24 J.	Diagnose: Normalperson		Na-Zufuhr: 100 mval/die		K-Zufuhr: 80 mval/die	
Dosis	Harmmenge (ml)	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die	
0	720	73,7	82,2	100,8	22,0	5,88	22,5	
0	1060	110,9	97,2	142,0	16,4	5,90	28,1	
0	1065	142,8	58,5	129,9	19,7	6,08	29,1	
0	1055	97,9	95,1	143,5	18,5	5,66	43,5	
50 mg	1160	100,7	71,0	127,1	47,6	5,48	40,0	
0	790	82,0	78,1	108,2	20,2	5,83	27,3	
0	1185	67,3	80,5	77,0	16,0	6,16	21,3	
0	860	75,7	83,9	84,3	28,0	5,78	35,4	
0	660	58,4	95,1	81,2	20,8	5,85	28,1	
100 mg	1355	118,4	77,1	124,7	15,6	6,23	20,3	
0	1430	129,4	84,8	140,1	15,0	6,28	17,9	
0	985	102,4	70,4	119,2	27,7	5,37	36,2	
0	910	89,3	69,9	106,5	16,8	5,46	29,0	

Tabelle 13 (Fortsetzung)

Statistische Abschätzung					
Harmmenge	Na	K	Cl	P	t
50 mg	t = 0,961	t = 0,169	t = 0,605	t = 0,089	P = 0,05: t = 2,776
100 mg	t = 1,984	t = 0,364	t = 0,302	t = 0,195	P = 0,05: t = 2,776

Tabelle 14

Name: L.R. o	Alter	Diagnose: vegetat. Dysregulation	Na-Zufuhr: 120 mval/die	K-Zufuhr: 80 mval/die			
Dosis	Harmmenge (ml)	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die
o	890	87,5	59,7	115,7	55,2	5,48	30,7
o	1540	115,8	61,0	140,1	33,1	6,13	16,5
50 mg	920	97,3	56,3	111,3	35,4	5,88	23,3
o	1025	117,4	64,6	180,4	42,0	6,46	14,4
o	615	49,2	17,6	60,3	29,2	5,40	16,3
100 mg	1285	111,2	78,4	137,5	27,0	6,55	10,5
o	750	104,3	63,2	118,5	34,1	6,45	11,8
o	940	122,3	22,9	119,4	31,5	6,78	9,4
150 mg	1610	124,2	63,0	148,1	29,0	6,46	9,8

Tabelle 14 (Fortsetzung)

Bemerkungen: nach 150 mg wurde erbrochen und an den folgenden Tagen war die Nahrungsaufnahme unvollständig, sodaß keine Bilanzbedingungen mehr gewährleistet waren. Die Bestimmung der Harn-
elektrolyte unterblieb daher.

		Statistische Abschätzung			
Harnmenge		Na	K	Cl	
50 mg	t= 0,518	t= 0,17	t= 3,564	t= 0,777	P= 0,05: t= 4,303
100 mg	t= 0,121	t= 0,38	t= 15,88	t= 0,445	P= 0,05: t= 4,303
150 mg	t= 0,688	t= 0,915	t= 2,33	t= 0,947	P= 0,05: t= 4,303

P=0,01: t=9,92

Tabelle 15

Name: D.G. o Alter: 25 J. Diagnose: Normalperson

Na-Zufuhr: 120 mval/die K-Zufuhr: 80 mval/die

Dosis	Harmmenge (ml)	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die
o	1285	126,2	41,1	159,3	45,0	6,29	12,3
o	820	103,0	61,8	114,0	30,8	6,05	17,2
50 mg	735	79,0	76,1	108,8	42,6	6,07	19,8
o	580	57,1	81,8	96,9	35,4	5,96	18,9
o	910	101,0	74,2	134,6	51,0	5,95	24,4
100 mg	760	106,2	78,7	137,6	29,3	6,33	14,7
o	600	87,7	51,9	93,6	30,0	6,31	15,1
150 mg	640	103,5	34,5	100,5	24,0	6,28	15,4
o	610	70,2	58,8	97,6	32,6	6,36	11,0

Bemerkungen: nach der Dosis von 150 mg kam es zum Erbrechen. Appetitlosigkeit und Schwächege-
fühl wurden ebenfalls geklagt.

Statistische Abschätzung

Harmmenge	Na	K	Cl
50 mg	t = 0,777	t = 1,757	t = 1,36
100 mg	t = 0,712	t = 0,413	t = 1,506
150 mg	t = 1,012	t = 0,542	t = 0,931
			P = 0,05: t = 4,303
			P = 0,05: t = 4,303
			P = 0,05: t = 4,303

Tabelle 16

Name: L.M. o Alter: 28 J. Diagnose: Normalperson

Dosis	Harnmenge (ml)	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	Na-Zufuhr: 150 mval/die NH ₄ mval/die	K-Zufuhr: 100 mval/die pH	T.S. mval/die
0	1095	129,6	80,2	152,2	44,3	6,28	22,2
0	1280	175,6	85,8	169,0	43,5	6,59	17,8
0	1085	131,1	73,0	157,3	47,7	6,05	24,4
100 mg	920	103,3	77,3	132,5	52,9	5,83	27,6
0	975	134,1	97,6	171,6	54,1	6,16	21,5
0	1445	170,4	76,7	176,3	49,9	6,18	24,6
0	1015	124,0	61,5	156,3	58,4	6,16	25,2

Statistische Abschätzung

Harnmenge	Na	K	Cl
150 mg	t= 1,833	t= 2,707	t= 0,32
			P= 0,05: t= 3,182

Tabelle 17

Name: R.K. o Alter: 65 J. Diagnose: Bronchialkarzinom

Dosis	Harmmenge (ml)	Na-Zufuhr: 150 mval/die				K-Zufuhr: 100 mval/die	
		Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die
o	1085	117,0	38,2	141,1	27,1	5,00	20,3
o	885	95,5	48,8	122,1	24,3	5,14	31,4
50 mg	1690	155,8	112,0	182,5	26,2	5,98	16,6
o	1465	127,6	44,2	142,1	19,0	5,68	15,4
o	1015	99,9	53,2	118,8	23,9	6,05	11,5
100 mg	795	64,8	54,0	56,0	15,9	5,44	19,9
o	1160	111,4	56,3	127,6	18,6	5,52	22,6
o	925	85,6	65,0	104,5	20,8	5,16	25,4
150 mg	775	68,0	63,0	84,5	26,0	5,02	26,5

Bemerkungen: nach 150 mg wurde erbrochen und an den folgenden beiden Tagen war es nicht möglich,
die für die Bilanzuntersuchung bestimmte Diät zuzuführen.

Harnmenge		Na		K		Cl		Statistische Abschätzung	
50 mg	t = 4,03	t = 2,636	t = 7,403	t = 3,069	P = 0,05:	t = 4,303			
100 mg	t = 1,085	t = 2,20	t = 1,15	t = 4,55	P = 0,05:	t = 4,303			
150 mg	t = 1,198	t = 2,03	t = 2,109	t = 2,835	P = 0,05:	t = 4,303			

Tabelle 18

Name: S.A. o Alter: 26 J.		Diagnose: Normalperson		Na-Zufuhr: 100 mval/die K-Zufuhr: 80 mval/die			
Dosis	Harmmenge (ml)	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die
o	935	94,0	63,5	114,1	38,3	6,30	16,3
o	790	94,8	82,6	146,2	42,3	5,39	14,4
o	755	78,4	54,0	96,6	36,2	6,96	6,6
o	520	61,7	47,6	87,4	18,2	6,95	3,1
50 mg	1430	130,0	87,2	140,1	131,6	7,40	-
o	590	86,1	61,5	112,1	36,0	5,95	23,0
o	820	99,5	86,1	146,2	28,7	6,51	14,3
50 mg	920	125,9	57,8	158,2	39,1	6,30	13,9
o	680	83,1	77,9	124,4	25,5	6,85	5,8
o	620	75,9	56,6	94,9	28,2	6,45	5,6
o	835	91,0	78,6	100,0	42,2	6,09	18,6
100 mg	555	58,8	53,1	76,0	14,4	6,85	4,7
o	645	93,0	61,5	111,6	33,9	6,30	19,7
o	580	60,4	26,4	84,1	30,1	6,72	8,7
o	1220	120,8	80,6	134,2	44,5	6,54	29,8
o	955	65,0	84,9	90,7	36,9	6,30	16,2
150 mg	885	116,8	75,9	123,0	21,7	6,77	7,9
o	710	130,0	76,3	-	31,6	6,40	13,8
o	1175	133,3	84,4	176,3	34,1	5,83	21,5

Tabelle 18 (Fortsetzung)

Dosis	Harnmenge	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die
0	885	63,7	36,7	65,5	17,7	6,20	12,7

Bemerkungen: nach Verabreichung von 150 mg wurde über starke Übelkeit geklagt, die etwa 24 Stunden anhielt

Statistische Abschätzung

	Harnmenge	Na	K	Cl	
50 mg	t = 3,577	t = 3,657	t = 1,468	t = 0,996	P = 0,05: t = 2,776
50 mg	t = 0,89	t = 3,346	t = 0,24	t = 1,61	P = 0,05: t = 2,776
100 mg	t = 1,023	t = 1,789	t = 0,507	t = 1,201	P = 0,05: t = 2,776
150 mg	t = 0,703	t = 2,652	t = 0,809	t = 0,409	P = 0,05: t = 2,776

Tabelle 19

Name: A.M. o Alter: 32 J. Diagnose: Normalperson

Dosis	Harnmenge	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	Na-Zufuhr: 100 mval/die		K-Zufuhr: 80 mval/die	
					NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die	
o	540	25,5	62,5	27,0	25,1	6,20	14,5	
o	620	22,0	48,5	24,1	24,2	5,95	17,7	
o	460	16,5	56,3	24,4	28,1	6,10	14,2	
o	560	35,1	80,0	54,3	32,5	5,88	21,0	
o	630	52,6	87,2	88,8	42,2	5,72	26,8	
o	730	76,8	35,8	88,3	30,3	5,81	15,2	
o	820	49,9	54,0	80,4	36,1	5,43	23,0	
50 mg	1070	122,5	60,9	153,0	43,2	5,94	23,9	
o	1675	152,9	77,7	175,8	47,7	6,08	21,4	
o	880	63,4	88,7	98,6	31,2	5,50	30,3	
o	635	84,7	65,5	111,1	19,7	5,26	20,5	
50 mg	620	80,4	85,7	117,2	26,4	5,84	21,1	
o	980	146,1	79,6	173,5	56,8	6,04	21,3	
o	840	73,1	42,0	82,3	33,2	5,65	18,5	
o	1320	113,7	80,9	129,4	35,6	5,94	24,0	
100 mg	880	110,2	84,7	135,5	37,4	5,84	25,1	
o	1330	141,4	91,9	180,9	29,9	5,78	27,9	
o	1545	99,0	72,8	132,9	32,5	6,05	22,6	

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Dosis	Harnmenge	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die
0	1400	122,1	81,3	141,4	37,1	6,64	14,0
150 mg	925	80,8	51,6	80,5	32,8	5,78	21,7
0	1035	121,3	87,6	137,7	46,1	6,64	11,9
0	610	75,2	61,6	76,3	34,2	6,75	8,2
0	680	94,0	70,6	104,7	35,0	5,60	32,0
0	720	80,5	73,7	92,2	50,4	5,40	34,8
150 mg	785	90,7	68,8	113,8	29,8	5,65	22,4
0	1310	158,5	90,4	187,3	47,2	5,65	28,8
0	800	111,2	73,1	142,3	34,0	5,33	29,5
0	660	43,6	54,1	56,1	27,7	5,66	20,5

Statistische Abschätzung

Harnmenge	Na	K	Cl	P	T.S.
50 mg	t = 3,431	t = 0,093	t = 2,976	P = 0,05: t = 2,365	P = 0,05: t = 3,499
50 mg	t = 0,018	t = 1,302	t = 1,887	P = 0,05: t = 2,365	
100 mg	t = 1,971	t = 1,255	t = 2,445	P = 0,05: t = 2,365	P = 0,05: t = 3,499
150 mg	t = 2,315	t = 0,465	t = 0,762	P = 0,05: t = 2,365	
150 mg	t = 1,246	t = 0,418	t = 1,776	P = 0,05: t = 2,365	P = 0,05: t = 3,499

Tabelle 20

Name: R.L. o Alter: 37 J. Diagnose: ess. Hypertonie

Dosis	Harnmenge (ml)	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	Na-Zufuhr: 80 mval/die		K-Zufuhr: 50 mval/die	
					NH ₄	mval/die	pH	T.S. mval/die
o	510	75,9	64,4	91,3	18,9		5,37	16,8
o	320	46,8	42,4	75,2	19,7		4,95	22,1
o	340	47,4	35,4	67,0	21,4		4,93	24,7
100 mg	330	41,3	25,5	54,2	20,5		5,04	21,9
o	340	42,6	39,6	70,7	21,1		5,33	20,2
o	320	43,6	26,7	52,2	13,0		5,19	20,5
o	420	51,7	36,0	66,4	21,4		5,23	24,5
200 mg	270	20,7	13,7	29,4	8,0		5,08	7,7
o	280	40,7	27,0	55,4	24,5		4,93	21,3
o	200	18,4	20,2	36,8	21,6		5,08	15,2
o	250	39,7	21,9	53,5	17,0		5,12	14,8
o	250	36,1	26,0	55,3	21,4		4,94	19,1
150 mg	330	64,8	23,2	66,0	21,3		5,24	23,8
o	520	87,4	39,4	110,8	28,3		5,10	27,1
o	500	70,8	29,7	81,5	21,5		5,35	20,9
o	400	65,6	37,7	84,4	25,8		4,92	26,8

Tabelle 20 (Fortsetzung)

Dosis	Harnmenge (ml)	Na mval/die	K mval/die	Cl mval/die	NH ₄ mval/die	pH	T.S. mval/die
150 mg	400	54,2	25,6	62,0	22,4	5,12	23,0
0	500	66,8	49,2	81,5	25,3	5,24	18,0
0	400	58,5	45,2	75,6	23,0	5,06	29,0
0	420	57,2	43,9	80,6	37,2	5,06	27,4
0	500	46,2	55,9	78,5	57,5	4,86	38,5
150 mg	340	53,9	32,0	60,9	29,2	5,04	18,7
0	340	35,6	21,8	51,0	21,6	5,24	18,2
0	360	44,4	25,9	61,2	27,4	5,42	20,7
0	310	47,0	32,7	49,6	20,6	5,85	12,8

Bemerkungen: nach 200 mg wurde das Mittag- und Abendessen erbrochen, und es bestand starke Übelkeit.

Statistische Abschätzung

Harnmenge	Na	K	Cl
100 mg	t= 0,493	t= 2,603	t= 1,652
200 mg	t= 0,986	t= 3,278	t= 3,382
150 mg	t= 0,493	t= 2,733	t= 0,821
150 mg	t= 0,077	t= 2,595	t= 1,107
150 mg	t= 0,406	t= 0,051	t= 1,176
			P= 0,05: t= 3,182
			P= 0,05: t= 3,182
			P= 0,05: t= 3,182
			P= 0,05: t= 3,182
			P= 0,05: t= 3,182

D i s k u s s i o n

Aus den Tabellen geht hervor, daß es nach der Gabe von 50-250 mg des zu untersuchenden Stoffes nur in drei Fällen zu einer vermehrten Diurese kam, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% gesichert werden konnte. Es handelt sich dabei um die Fälle R.H. (Tabelle 5) nach Verabreichung von 100 mg und 250 mg, S.A. (Tabelle 18) und A.M. (Tabelle 19) nach Gabe von je 50 mg. Im Falle R.H. (Tabelle 5) war die Zunahme der Harnausscheidung nach 200 mg sogar mit einer Wahrscheinlichkeit von 99% signifikant. In allen anderen Fällen war die Steigerung der Diurese nicht vorhanden oder statistisch nicht zu sichern.

Die Harnnatriumausscheidung war im Falle S.A. (nach zweimaliger Verabreichung von je 50 mg, Tabelle 18) und im Falle A.M. (nach 50 mg und 100 mg, Tabelle 19) mit 95% bzw. 99% (nach der Gabe von 50 mg, 100 mg und 150 mg) signifikant.

Die Chloridausscheidung im Harn nahm in den Fällen R.K. (Tabelle 17), R.U. (Tabelle 12) und A.M. (Tabelle 19) nach 100 mg und im Falle A.M. auch nach 50 mg mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% zu.

Eine Steigerung der Kaliumexkretion konnte im Falle R.K. (Tabelle 17) nach 50 mg mit 95% Wahrscheinlichkeit und im Falle L.R. (Tabelle 14) nach 100 mg mit 99% Wahrscheinlichkeit gesichert werden. Bei der Dosis von 200 mg war bei R.L. (Tabelle 20) eine verminderte Kaliumausscheidung zu beobachten.

Veränderungen des Blutbildes und des Harnbefundes nach Verabfolgung des Mittels konnten in den beobachteten Fällen nicht nachgewiesen werden (Tabelle 1-5). Auch der pH-Wert des Kapillarblutes und die Natrium-, Kalium- und Chloridkonzentrationen des Plasmas (Tabelle 6-10) blieben nach Gabe des Diureti-

kums unverändert.

Die NH_4 - und T.S.-Ausscheidung sowie die pH-Werte ließen keine systematischen Abweichungen erkennen (Tabelle 11-20).

Bei 12 der beobachteten 20 Personen traten nach Einnahme des Mittels Unverträglichkeitssymptome wie Erbrechen, Übelkeit und Schwächegefühl auf.

Da die Wasser- und Natriumausscheidung nur in wenigen Fällen eine Zunahme erkennen ließ und bei zahlreichen Versuchspersonen Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet wurden, kann das Mittel nicht zur Verwendung bei Ödemkranken empfohlen werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

An 20 Personen wurde die Verbindung 2-Iminopentthiazolidin-Hydrobromid, die in Tierversuchen eine gute diuretische Wirkung gezeigt hatte, auf ihre Verwendbarkeit beim Menschen geprüft. Es wurde die Wirkung auf die Wasser-, Natrium-, Kalium-, Chlorid-, NH_4 - und T.S.-Ausscheidung und den pH-Wert unter Bilanzbedingungen beobachtet. Ferner wurden die Natrium-, Kalium- und Chloridkonzentrationen im Plasma sowie die pH-Werte des Kapillarblutes vor und nach Verabfolgung des Stoffes gemessen. Auf Blutveränderungen und pathologische Harnbestandteile wurde geachtet.

Nach der statistischen Abschätzung kam es nur in 4 Fällen zu einer sicheren Zunahme der Wasserausscheidung, bei 3 Personen zu erhöhter Natriurese und in 3 Fällen zu einer Zunahme der Chloridausscheidung. Die Kaliumexkretion nahm in zwei Fällen zu und in einem Fall ab. Blutbild, Harnbefund sowie Blut-pH und Natrium-, Kalium- und Chloridkonzentration des Plasmas blieben nach der Gabe des Mittels im Vergleich zu den

Vorbeobachtungen unverändert. In sehr zahlreichen Fällen kam es zu Übelkeit und Erbrechen.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen kann die Verwendung von 2-Iminopentiazolidin-Hydrobromid als Diuretikum nicht empfohlen werden.

Literaturverzeichnis

L e b e n s l a u f

Am 8. August 1935 wurde ich, Adolf Kern, als zweiter Sohn des damaligen Majors Erich Kern in Berlin-Tempelhof geboren.

Von 1941 - 1950 besuchte ich die Volksschulen in Berlin-Steglitz, Stolpmünde (Pommern) und Wernigerode am Harz. 1948 trat ich in die Oberschule von Bad Harzburg ein, wo ich auch im Februar 1955 die Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Im Sommersemester 1955 nahm ich an der Universität Erlangen das Studium der Medizin auf. An der gleichen Universität bestand ich im Sommer 1957 das Physikum. Das klinische Studium setzte ich an den Universitäten von Innsbruck, Gießen und Erlangen fort. Am 13. Dezember 1960 beendete ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen in Erlangen.

Seit dem 1. Februar 1961 bin ich an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen als Medizinalassistent tätig.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN